

4,5,6,7-TETRAHYDROTHIENO[2,3-C]PYRIDINE DERIVATIVE**Publication number:** JP2001158789**Publication date:** 2001-06-12**Inventor:** FUJITA KATSUICHI; HIRAYAMA TETSUYA;
KAWAHARA YOSHIKAZU; SEKI TAKEJI**Applicant:** NIKKEN CHEMICALS CO LTD**Classification:**

- International: C07D495/04; A61K31/4365; A61K31/4427;
A61K31/5377; A61P1/00; A61P1/04; A61P3/10;
A61P11/06; A61P17/06; A61P19/02; A61P31/04;
A61P37/08; C07D495/00; A61K31/4353; A61K31/4427;
A61K31/5375; A61P1/00; A61P3/00; A61P11/00;
A61P17/00; A61P19/00; A61P31/00; A61P37/00;
(IPC1-7): C07D495/04; A61K31/4365; A61P1/04;
A61P3/10; A61P11/06; A61P19/02; A61P31/04;
A61P37/08

- European:

Application number: JP19990344373 19991203**Priority number(s):** JP19990344373 19991203[Report a data error here](#)**Abstract of JP2001158789****PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridine derivative.**SOLUTION:** The 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridine derivative is expressed by formula (I). [R is a lower alkyl or a lower alkanoyl, a cycloalkylcarbonyl] or an arylalkyl, R1 and R2 are each H, a (substituted) lower alkyl, a cycloalkyl or a heterocycle, R1 and R2 are a 5-6 membered heterocycle including the adjacent N or optionally having one or two N, O or S, R3 is H or a lower alkyl, R4 is a lower alkyl].

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-158789

(P2001-158789A)

(43)公開日 平成13年6月12日(2001.6.12)

(51)Int.Cl. ¹	識別番号	F I	△-□-△-(参考)
C 07 D 495/04	1 0 5	C 07 D 495/04	1 0 5 A 4 C 0 7 1
A 61 K 31/4365		A 61 K 31/4365	4 C 0 8 6
31/4427		31/4427	
31/5377		31/5377	
A 61 P 1/00		A 61 P 1/00	
	審査請求 未請求 前求項の数 8 O L (全 13 頁)		最終頁に続く
(21)出願番号	特願平11-344373	(71)出願人	000226404 日研化学株式会社 東京都中央区築地 5 丁目 4 番 14 号
(22)出願日	平成11年12月3日(1999.12.3)	(72)発明者	藤田 勝一 埼玉県大宮市北袋町 1 丁目 346 番地 日研 化学株式会社大宮研究所内
		(72)発明者	平山 町也 埼玉県大宮市北袋町 1 丁目 346 番地 日研 化学株式会社大宮研究所内
		(72)発明者	川原 善和 埼玉県大宮市北袋町 1 丁目 346 番地 日研 化学株式会社大宮研究所内
			最終頁に続く

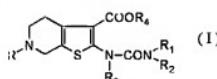
(54)【発明の名称】 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3 - c] ピリジン誘導体

(57)【要約】

【目的】 新規な 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3 - c] ピリジン誘導体を提供する。

【構成】 式(I)

【化1】

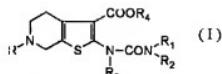


[式中、Rは低級アルキル基または低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基またはアリールアルキル基を示し、R₁及びR₂はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、または複素環素基を示し、またはR₁及びR₂は隣接窒素原子と共に更に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1～2個有していてもよい5～6員の飽和複素環基を示し、R₃は水素原子または低級アルキル基を示し、R₄は低級アルキル基を示す。] で表される4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3 - c] ピリジン誘導体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



【式中、Rは低級アルキル基または低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基またはアリールアルキル基を示し、R₁及びR₂はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、または複素環基を示し、またはR₁及びR₂は隣接窒素原子と共に更に水素原子、酸素原子または硫黄原子を1～2個有していてもよい5～6員の飽和複素環基を示し、R₃は水素原子または低級アルキル基を示し、R₄は低級アルキル基を示す。】で表される4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体。

【請求項2】 式中、RはC₁～C₄のアルキル基またはC₂～C₄の低級アルカノイル基を示し、R₁及びR₂はそれぞれ水素原子、またはシクロプロピル基、シクロブチル基、低級アルコキシカルボニル基もしくはフェニル基が置換していてもよいC₁～C₄のアルキル基を示し、またはR₁及びR₂は隣接窒素原子と共にモルボリノ基またはチアゾリジニル基を示し、R₃は水素原子またはC₁～C₃のアルキル基を示し、R₄はC₁～C₄のアルキル基を示す請求項1記載の4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体。

【請求項3】 式中、Rはエチセル基またはエチル基を示す請求項1または請求項2記載の4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体。

【請求項4】 R₁及びR₂はそれぞれ水素原子、エチル基、n-ブロビル基、シクロブロピルメチル基を示し、またはR₁及びR₂は隣接窒素原子と共にモルボリノ基を示す請求項1または請求項2記載の4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体。

【請求項5】 R₃は水素原子またはメチル基を示す請求項1または請求項2記載の4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体。

【請求項6】 R₄はエチル基を示す請求項1または請求項2記載の4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体。

【請求項7】 請求項1～請求項6記載の4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体またはその水和物或いはこれらの薬理学上許容する塩と組合してなる医薬組成物。

【請求項8】 請求項1～請求項6記載の4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体またはその水和物或いはこれらの薬理学上許容する塩を有効成分とするTNF- α 産生阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体に関するものであり、更に詳しくはTNF- α 産生阻害作用を有する4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】TNF（腫瘍壞死因子）- α は、活性化マクロファージが産生するサイトカインの一種で腫瘍部位に出血性壞死を誘発させる因子として1975年に発見されたが、現在では炎症反応・免疫機構に広く関わるメディエーターとして認識されている。しかしながら、TNF- α の産生調節機構の破綻、例えば持続的かつ過剰な産生が組織障害を引き起こす等の様々な病気の原因や増悪をもたらす要因となりうることが考えられる。從って、TNF- α の過剰産生や作用を防止または障害することは数多くの炎症性・感染性・免疫性または悪性疾患に対する有用な治療剤と成り得る可能性もある。その様な疾患としては、アレルギー、気管支喘息、敗血症、関節炎（関節リウマチ・変形性関節症等）、糖尿病、乾癐、クローン病、潰瘍性大腸炎等が挙げられる。

【0003】この様な技術背景のもと、TNF- α 産生阻害作用を有する化合物の報告が数多くなされている。しかしながら、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体の開示は勿論、それを示唆する記載は見当たらない。また、特開昭49-1593号公報またはDD272078号公報には4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体が記載されているが、これらいずれの化合物にもTNF- α 産生阻害作用を示唆する記載は見当たらない。

【0004】

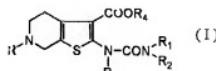
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的はTNF- α により誘導される疾患の予防薬または治療薬として有用なTNF- α 産生阻害剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記の課題を受けて意匠検討した結果、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ビリジン誘導体に優れたTNF- α 産生阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は一般式(I)：

【0006】

【化2】



【0007】【式中、Rは低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基またはアリールアルキル基を示し、R₁及びR₂はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキ

ル基、または複素環基を示し、またはR₁及びR₂は隣接
窒素原子と共に更に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を
1～2個有していてもよい5～6員の飽和複素環基を示し、
R₃は水素原子または低級アルキル基を示し、R₄は
低級アルキル基を示す。】で表される4, 5, 6, 7-
テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン誘導体、及
び該誘導体またはその水和物成形はこれらの薬理学上許
容しうる塩を有効成分とするTNF- α 産生阻害剤。

【0008】

【発明の実験的形態】以下、本発明を更に詳細に説明する。上記一般式(1)で示される化合物においてRは低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロアルカノイル基等が示される。低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等のC₁～C₆の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が挙げられる。好ましくはC₁～C₄のアルキル基、特にエチル基が挙げられる。低級アルカノイル基とは、好ましくはC₂～C₆の低級アルカノイル基を意味し、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パリリル、イソバレリル基等が挙げられ、とりわけアセチル基が好ましい。シクロアルカノイルボニル基とは、C₃～C₇のシクロアルキルカルボニル基を意味し、例えばシクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基等が挙げられ、とりわけシクロプロピルカルボニル基が好ましい。アリールアルキル基の具体例としては、例えばC₇～C₁₁のベンジル、フェネチル、ナフチルメチル基等が挙げられる。

【0009】R₁及びR₂はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、または複素環基を示し、または隣接窒素原子と共に更に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1～2個有していてもよい5～6員の飽和複素環基を示す。低級アルキル基は、上記と同一意味を表す。また、低級アルキル基に置換可能な置換基としては、C₃～C₇のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘアブチル基等、またはジ置換アミノ基、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ基等、または低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル基等、またはアリール基、例えばフェニル、ナフチル基等を挙げができる。シクロアルキル基としては、C₃～C₇のシクロアルキル基を挙げることができる。複素環基としては、ビリジン、モルホリノ、キノリノ、チアゾリル基等を挙げができる。好ましいR₁及びR₂の定義における隣接窒素原子と共に5～6員の飽和複素環基を示す例としては、ビペリジノ、モルホリノ、チアゾリジン、ビペラジノ基等が挙げられ、好ましくはモルホリノまたはチアゾリジン、特にモルホリノ基が挙げられる。

【0010】R₃は水素原子または低級アルキル基を示す。

す。低級アルキル基は上記と同じ範囲を表す。R₃は、
好ましくは水素原子またはC₁～C₆のアルキル基、特に
水素原子を表す。R₄は低級アルキル基を示し、好まし
くはC₁～C₄のアルキル基、特にエチル基を表す。

【0011】本発明では、式(1)で表される化合物の
好ましい具体例としては、以下の化合物が挙げられる。

N, N-ジエチル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン-2-イル]ウレア
N, N-ジエチル-N'-メチル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン-2-イル]ウレア

6-アセチル-3-エトキシカルボニル-2-[3-チアゾリジニル]カルボニルアミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン

6-アセチル-3-エトキシカルボニル-2-[4-メチルビペリジノ]カルボニルアミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン

6-アセチル-3-エトキシカルボニル-2-モルホリノカルボニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン

6-アセチル-3-エトキシカルボニル-2-チオモルホリノカルボニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン

【0012】6-シクロプロピルカルボニル-3-エトキシカルボニル-2-モルホリノカルボニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン

N-(メトキシカルボニルフェニル)メチル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン-2-イル]ウレア

N-シクロプロピルメチル-N-プロピル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン-2-イル]ウレア

N-3-(ジメチルアミノ)プロピル-N-メチル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン-2-イル]ウレア

N-モルホリノ-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン-2-イル]ウレア

N, N-ジエチル-N'-[6-シクロプロピルカルボニル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【2, 3-c】ビリジン-2-イル]ウレア

N, N, N'-トリエチル-N'-[6-シクロプロピルカルボニル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6,

7-テトラヒドロチエノ[2,3-*c*]ピリジン-2-イル]ウレア

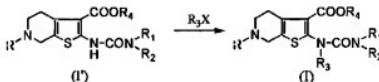
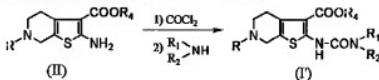
【0013】本発明の化合物は、場合により、水和物を形成するがそれらも本発明に包含されることは言うまでもない。本発明の化合物は、當法によって製造される

が、これらのうち代表的な方法を挙げれば以下の通りである。

(製造法)

[0014]

【化3】



【0015】(式中、R、R₁、R₂及びR₃は前記の意味を有する。)即ち、式(I)で表される化合物にてトランジドフラン、ジメキシエン、ジグララム、トルエン、ベンゼン等の溶媒中ホスゲンを反応させた後、該当するアミン化合物を総合反応させ、式(I')で表される化合物を得ることが出来る。なお、本反応ではホスゲンの代わりにトリホスゲン(炭酸ビス三クロロメチル)を用いて行うと容易にかつ安全に合成することが出来る。更に式(I')を適当な塩基でメタル化後、該当するハロゲン化アルキルK_nR_mXを反応させることにより目的物質である式(I)を得ることが出来る。

【0016】各反応段階において、例えば乾燥不活性ガス（窒素ガス、アルゴンガス等）等の雰囲気下、無溶媒またはトルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタントラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒を使用してもよい。反応温度は、通常常温～200℃の範囲であり、好ましくは25℃～100℃の範囲である。反応時間は30分～48時間で、通常は3分～2時間で完結する。

〔0017〕反応は、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムの如き無機塩類、水素化ナトリウム、水素化カリウムの如き水素化アルカリ金属類、あるいはトリエチルアミン、ビリジン、ペビラジンの如き有機塩類の存在下脱ハロゲン化反応を行なうことにより好ましい結果が得られる。これらの方針で得られた式(1)の化合物は公知の処理手段(例えば、抽出、濃縮、留去、結晶化、涙過、再結晶、各種クロマトグラフィー等)によって、遊離のままあるいはその塩として単離することができる。

【0018】本発明に係る化合物はTNF- α 産生阻害作用を有することから、例えばアルギー性疾患、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎等に有効である。本発明に係る化合物を抗リウマチ薬および抗炎症薬として使用する場合には、経口または非經口等の適当な投与方法により投与することができる。経口投与用の形態としては、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、散剤等が、また

た非経口投与用の形態としては、例えば注射剤、吸入剤、座剤、液剤等が挙げられる。これら医薬投与用組成物の製剤化に際しては、本発明の化合物またはその塩を用い當法に従い調製することができる。

【0019】例えば經口剤の場合には、乳糖、ブドウ糖、コーンスター、ショ糖等の賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロビルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレンジグリコール、硬脂油等の滑潤剤、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアガム等の結合剤、グリセリン、エチレンジグリコール等の潤滑剤、その他必要に応じて界面活性剤、焼成剤等を使用して所望の投与性状に調製することができる。また経口剤の場合には、水、エタノール、ソーラー、ブロビレンジグリコール、ポリエチレンジグリコール、寒天、トカラガラントガム等の希朢剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤等を使用することができる。

【0020】本発明の化合物を抗アレルギー剤として処方する場合、その投与単回量は本発明化合物として、成人一人当たり、経口投与の場合 1 日～3 000 mg、好ましくは 1～1 000 mg、経口投与の場合 1 日 0、1～1 00 mg、好ましくは 0、5～3 00 mg の範囲で投与され、それぞれ 1 日 1～3 回の分割投与により所望の治療効果が得られる。

100311

【実施例】次に本発明に係る化合物の合成例、製剤例、試験例を実施例として示す。以下に本発明の代表的な実施例を示すが、本発明がそれらにのみ限制されることは言うまでもない。尚、出発物質の製造方法は製造例として示した。また、文中H-TMR-NDAデータは、TMSを内部標準としたケミカルシフト値を示す。

6-アキル-2-アミノ-3-エトキシカルボニル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ビリジンの製造

1-アセチル-4-ビペリドン4.0g、イオウ1.4g、シアノ酢酸エチル6.5gをN, N-ジメチルホルムアミド40mlに溶かし、60°Cでトリエチルアミン5.0mlを加えた。反応終了後、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層をブライント洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=70:1)で精製することにより、目的物質4.8gを得た。

【0022】製造例2

2-アミノ-3-エトキシカルボニル-6-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ビリジンの製造

1-エチル-4-ビペリドン4.0g、イオウ1.4g、シアノ酢酸エチル6.5gをN, N-ジメチルホルムアミド40mlに溶かし、60°Cでトリエチルアミン5.0mlを加えた。反応終了後、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層をブライント洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=70:1)で精製することにより、目的物質4.8gを得た。

【0023】実施例1

N, N-ジエチル-N'-(6-アセチル-3-エトキ

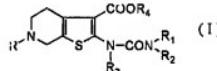
シカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ビリジン-2-イル]ウレアの合成

6-アセチル-2-アミノ-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ビリジン12.4g、トリホスゲン13.7gの塩化メチレン200ml溶液を加え、アルゴン気流中、氷冷下にてトリエチルアミン1.27mlを加えた。室温で2.5時間搅拌後、さらにつりエチルアミン0.64mlを加え1.7時間搅拌反応させた。これにジエチルアミン3.8.1mlを30分間かけて滴下した。更に50分間搅拌反応後、飽和重曹水で中和し塩化メチレンで抽出した。有機層をブライント洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=50:1)で精製することにより、目的化合物12.2gを得た。

【0024】実施例1と同様な方法で製造できる化合物の構造及び¹H-NMRのデータを以下の表1-1~表1-7に示す。

【0025】

【化4】



【0026】

【表1】

表1-1

実施例	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H-NMR δ (ppm)
1	Ac	Et	Et	H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.26(6H,t,J=6.8Hz) 1.37(3H,t,J=6.8Hz) 2.16,2.19(total 3H,each s) 2.87(1H,t,J=5.9Hz) 2.93(1H,t,J=5.9Hz) 3.40-3.46(4H,m) 3.68(1H,t,J=5.9Hz) 3.82(1H,t,J=5.9Hz) 4.29-4.36(2H,m) 4.52,4.63 (total 2H,each br s) 11.0,11.1 (total 1H,each br s)
2	Ac	Et		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.30(3H,t,J=6.8Hz) 1.36,1.38 (total 3H,each t,J=6.8Hz) 1.40-1.55(5H,m) 1.75-1.90(5H,m) 2.16,2.19(total 3H,each s) 2.89(1H,t,J=5.6Hz) 2.92(1H,t,J=5.6Hz) 3.34-3.38(2H,m) 3.67(1H,t,J=5.6Hz) 3.82(1H,t,J=5.6Hz) 4.10(1H,br) 4.31,4.33 (total 2H,each q,J=6.8Hz) 4.51,4.64 (total 2H,each s) 11.1,11.2 (total 1H,each br s)

【0027】

【表2】

表1-2

実施例	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H-NMR δ (ppm)
3	Ac	H		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.34, 1.36 (total3H,each t,J=7.6Hz) 2.15,2.19(total3H,each s) 2.82-2.89(2H,m) 3.12-3.18(2H,m) 3.65(1H,t,J=5.9Hz) 3.74,3.75(total3H,each s) 3.80(1H,t,J=5.9Hz) 4.26,4.27 (total2H,each q,J=7.6Hz) 4.49,4.60(total2H,each s) 4.84-4.87(1H,m) 5.75,5.89 (total1H,each d,J=7.6Hz) 7.12-7.15(2H,m) 7.24-7.31(3H,m) 10.5,10.6 (total1H,each br s)
4	Ac	n-Pr		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 0.31-0.32(2H,m) 0.55-0.57(2H,m) 0.98(3H,t,J=7.6Hz) 1.05-1.15(1H,m) 1.37,1.39 (total3H,each t,J=7.6Hz) 1.68-1.74(2H,m) 2.16,2.19(total3H,each s) 2.86(1H,t,J=5.9Hz) 2.93(1H,t,J=5.9Hz) 3.30(2H,d,J=6.8Hz) 3.39(2H,t,J=6.8Hz) 3.68(1H,t,J=5.9Hz) 3.81(1H,t,J=5.9Hz) 4.32,4.33 (total2H,each q,J=7.6Hz) 4.52,4.63(total2H,each s) 11.0,11.1 (total1H,each br s)

【0028】

【表3】

表1-3

実施例	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H-NMR δ (ppm)
5	Ac	Me		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.36,1.38 (total 3H, each t, J=7.6Hz) 1.77-1.81(2H,m) 2.16,2.19(total 3H, each s) 2.21(6H,s) 2.29-2.33(2H,m) 2.87(1H,t,J=5.6Hz) 2.92(1H,t,J=5.6Hz) 3.07,3.08(total 3H, each s) 3.44-3.47(total 2H,m) 3.67(1H,t,J=5.6Hz) 3.82(1H,t,J=5.6Hz) 4.32,4.38 (total 2H, each q, J=7.6Hz) 4.51,4.64(total 2H, each s) 11.0,11.1 (total 1H, each br s)
6	Ac	H		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.37,1.38 (total 3H, each t, J=7.6Hz) 2.16,2.19(total 3H, each s) 2.72(2H,br) 2.90(1H,t,J=5.6Hz) 2.93(1H,t,J=5.6Hz) 3.02(2H,br) 3.67(1H,t,J=5.6Hz) 3.83(1H,t,J=5.6Hz) 3.84(2H,br) 3.92(2H,br) 4.34,4.36 (total 2H, each q, J=7.6Hz) 4.53,4.66(total 2H, each s) 6.03,6.06 (total 1H, each br s) 11.6,11.7 (total 1H, each br s)

【0029】

【表4】

表1-4

実例	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H-NMR δ (ppm)
7	Ac	H	3-Py	H	Et	CD ₃ OD 400MHz 1.04,1.06 (total3H,each t,J=7.2Hz) 1.84,1.87(total3H,each s) 2.56(1H,t,J=5.6Hz) 2.64(1H,t,J=5.6Hz) 3.41(1H,t,J=5.6Hz) 3.48(1H,t,J=5.6Hz) 4.26-4.34(4H,m) 6.99-7.02(1H,m) 7.75-7.77(1H,m) 7.85-7.86(1H,m) 8.27,8.29(total1H,each s)
8	Ac	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.37,1.39 (total3H,each t,J=6.8Hz) 2.18,2.19(total3H,each s) 2.89(1H,t,J=5.6Hz) 2.93(1H,t,J=5.6Hz) 3.12-3.16(2H,m) 3.67(1H,t,J=5.6Hz) 3.81-3.87(3H,m) 4.30,4.35 (total2H,each q,J=6.8Hz) 4.52,4.66(total2H,each s) 4.61,4.62(total2H,each s) 10.9,11.0 (total1H,each br s)

【0030】

【表5】

表1-5

実施例	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H-NMR δ (ppm)
9	Ac	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.37,1.39 (total3H,each t,J=7.6Hz) 2.16,2.19(total3H,each s) 2.87(1H,t,J=5.6Hz) 2.92(1H,t,J=5.6Hz) 3.53-3.56(4H,m) 3.68(1H,t,J=5.6Hz) 3.75-3.77(4H,m) 3.81(1H,t,J=5.6Hz) 4.31,4.32 (total2H,each q,J=7.6Hz) 4.52,4.66(total2H,each s) 11.1,11.2 (total1H,each br s)
10	Ac	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ -		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.37,1.39 (total3H,each t,J=7.6Hz) 2.16,2.19(total3H,each s) 2.70-2.72(4H,m) 2.87(1H,t,J=5.6Hz) 2.94(1H,t,J=5.6Hz) 3.67(1H,t,J=5.6Hz) 3.83-3.86(5H,m) 4.31,4.32 (total2H,each q,J=7.6Hz) 4.52,4.65(total2H,each s) 11.1,11.2 (total1H,each br s)

【0031】

【表6】

表1-6

実施例	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H-NMR δ (ppm)
11	Ac	-CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ F		H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.37, 1.39 (total 3H, each t, J=6.8Hz) 2.16, 2.19 (total 3H, each s) 2.87 (2H, br s) 2.93 (4H, br s) 3.63 (4H, br s) 3.68 (1H, t, J=5.9Hz) 3.82 (1H, t, J=5.9Hz) 4.31, 4.32 (total 2H, each q, J=6.8Hz) 4.52, 4.64 (total 2H, each br s) 11.1, 11.2 (total 1H, each br s)
12	Et	Et	Et	H	Et	CDCl ₃ 400MHz 1.18 (3H, t, J=6.8Hz) 1.25 (6H, t, J=6.8Hz) 1.36 (3H, t, J=6.8Hz) 2.60 (2H, q, J=6.8Hz) 2.73 (2H, t, J=6.2Hz) 2.89 (2H, t, J=5.2Hz) 3.42 (4H, q, J=6.8Hz) 3.53 (2H, s) 4.30 (2H, q, J=6.8Hz) 11.0 (1H, s)
13	Ac	Et	Et	Me	Et	CDCl ₃ 400MHz 0.97, 0.98 (total 6H, each t, J=7.2Hz) 1.34, 1.35 (total 3H, each t, J=6.8Hz) 2.17, 2.20 (total 3H, each s) 2.87 (1H, t, J=5.9Hz) 2.93 (1H, t, J=6.9Hz) 3.11~3.20 (7H, m) 3.68 (1H, t, J=6.9Hz) 3.84 (1H, t, J=5.9Hz) 4.28 (2H, q, J=6.8Hz) 4.56, 4.69 (total 2H, each s)

【0032】

【表7】

表1-7

実施例	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	¹ H-NMR δ (ppm)
14		Et	Et	H	Et	CDCl ₃ 400MHz 0.71～0.75(2H,m) 0.94～0.98(2H,m) 1.27(6H,t) 1.38(3H,t) 1.72～1.76(1H,m) 2.87～2.93(2H,m) 3.40～3.45(4H,m) 3.83,3.93 (total 2H, each br s) 4.29～4.35(2H,m) 4.67,4.79 (total 2H, each br s) 11.0,11.2 (total 1H, each br s)

Ac : アセチル基、 Et : エチル基、 Me : メチル基、
 n-Pr : n-プロピル基、 Py : ピリジル基

【0033】製剤例1(錠剤の調製)

本発明化合物(実施例1)	250 g
乳糖	620 g
コーンスターク	400 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
ステアリン酸マグネシウム	10 g
上記の本発明化合物、乳糖及びコーンスタークを均一に なるまで混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 5W/V%エタノール溶液を加えて練合、顆粒化する。 1.6メッシュの篩に通し整粒した後、常法により打錠し、 1錠当たりの重量1300mg、直径7mm、主薬含 量25mgの錠剤とした。	

【0034】試験例1(TNF-α産生阻害作用試験)
 ラットをペントバルビタール麻酔下にてヘパリン処置し

表2

実施例	I C ₅₀ (μM)	実施例	I C ₅₀ (μM)
1	6.20	8	6.00
3	0.90	9	0.96
4	1.30	12	2.20
5	10.0		

【0036】試験例2(反復投与毒性)

本発明化合物(実施例1)をマウス(8匹)に1000mg/kgを14日間経口投与したが、死亡例および肉眼的異常は認められなかった。

【0037】

【発明の効果】本発明化合物は優れたTNF-α産生阻

害作用を有している。従ってTNF-αの產生を阻害することは数多くの疾患、特に炎症疾患、例えば脚筋リウマチ等の自己免疫疾患、アレルギー疾患、急性及び慢性肺障害等に非常に効果的な作用を示し、今までにない新しいタイプの予防薬または治療薬として有用である。

【0035】

【表8】

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 61 P 1/04		A 61 P 1/04	
3/10		3/10	
11/06		11/06	
17/06		17/06	
19/02		19/02	
31/04		31/04	
37/08		37/08	

(72)発明者　岡 武次
 東京都中央区築地5丁目4番14号　日研化
 学株式会社内

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD13
 EE13 FF06 GG03 HH19 LL01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB29 MA01
 NA14 ZA59 ZA66 ZA89 ZB13
 ZB15 ZB35 ZC35